

SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ȘI GLAUCOMUL

Andrei BACINSCHI, Veaceslav GONCIAR,
ÎP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Elucidarea verigilor patogenetice ale glaucomului va deschide noi posibilități de diagnostic și de tratament al acestei afecțiuni. Sistemul renină-angiotensină sistemic și cel local pot determina un șir de procese patologice (inflamație, stres oxidativ, ischemie, drenajul umorii apoase) responsabile de dezvoltarea și/sau accentuarea glaucomului. Evidențierea prezenței și a rolului funcțional al componentelor sistemului renină-angiotensină, inclusiv al prereninei, reninei, enzimei de conversie a angiotensinei, angiotensinogenului, angiotensinei II, proreceptorului reninei și receptorului angiotensinei I, în structurile oculare va permite evaluarea raționalității utilizării preparatelor cu influență asupra acestui sistem în tratamentul glaucomului.

Cuvinte-cheie: sistemul renină-angiotensină, glaucom, renină, enzimă de conversie a angiotensinei, angiotensinogen, angiotensină II

Summary

The renin-angiotensin system and glaucoma

Elucidation of the pathogenetic links of glaucoma will open new possibilities for diagnosis and treatment. Systemic and local renin-angiotensin system can cause a number of pathological processes (inflammation, oxidative stress, ischemia, aqueous humor drainage) responsible for the development and/or accentuation of glaucoma. Highlighting the presence and functional role of the components of the renin-angiotensin system, including prorenin, renin, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin II, pro-receptor renin and angiotensin 1 receptor in the ocular structures will allow rationality assessment of the use of preparations with influence of this system in the treatment of glaucoma.

Keywords: renin-angiotensin system, glaucoma, renin, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin II

Резюме

Ренин-ангиотензиновая система и глаукома

Выяснение патогенетических звеньев глаукомы откроет новые возможности для диагностики и лечения этой патологии. Системная и местная ренин-ангиотензиновая система может вызывать ряд патологических процессов (воспаление, окислительный стресс, ишемия, дренаж внутриглазной жидкости), ответственных за развитие и/или усиление глаукомы. Выявление наличия и функциональной роли компонентов ренин-ангиотензиновой системы, включая проренин, ренин, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензиноген, ангиотензин II, прорецептор ренина и рецептор ангиотензина I в структурах глаза, позволит оценить рациональность использования препаратов с влиянием на эту систему в лечении глаукомы.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, глаукома, ренин, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензиноген, ангиотензин II

Introducere

Glaucomul este o boală neurodegenerativă a ochiului, care implică degenerarea celulelor ganglionilor retinieni și a axonilor nervului optic. Este a doua cauză principală de orbire, iar odată cu creșterea duratei vieții populației se așteaptă o majorare esențială a pacienților cu glaucom. Se estimează că, în 2020, peste 80 milioane de oameni vor fi afectați de glaucom la nivel mondial. Factorii asociați cu patogeneza glaucomului includ presiunea intraoculară ridicată (PIO), îmbătrânirea, diminuarea fluxului sangvin, stresul oxidativ, neurotoxicitatea glutamatului, scăderea factorilor trofici, micșorarea presiunii lichidului cefalorahidian, miopia și modificarea genelor.

În prezent se estimează că aproximativ 60 milioane de persoane au neuropatie optică secundară glaucomului. Studiile au arătat că glaucomul primar cu unghi deschis duce la orbire bilaterală la 9% pacienți și la orbire unilaterală – la 27% pacienți în termen de 20 de ani de la primele modificări glaucomatoase. În 2010, aproximativ 4,5 mil. de persoane au fost diagnosticate cu orbire bilaterală din cauza glaucomului cu unghi deschis și 3,9 mil. – din cauza glaucomului cu unghi închis. Se presupune că în 2020 numărul acestor persoane va crește la 5,9 mil. și, respectiv, 5,3 mil. În acest context, sunt efectuate investigații pentru înțelegerea verigilor patogenetice ale glaucomului, cu scopul de a elabora substanțe noi eficiente. O atenție deosebită se acordă sistemului renină-angiotensină (SRA) sistemic și celui local, inclusiv în țesuturile ochiului [7, 16].

Scopul studiului a constatat în analiza literaturii privind rolul sistemului renină-angiotensină în reglarea funcțiilor fiziologice și implicarea lui în procesele patologice ale ochilor.

Material și metode

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online *PubMed*, unde a fost efectuată căutarea după cuvintele-cheie *renin-angiotensin system, glaucom, angiotensin-converting enzyme*. Au fost incluse în cercetare datele contemporane referitor la structurile și funcționalitatea sistemului renină-angiotensină sistemic și ocular și la rolul acestuia în dezvoltarea și evoluția glaucomului.

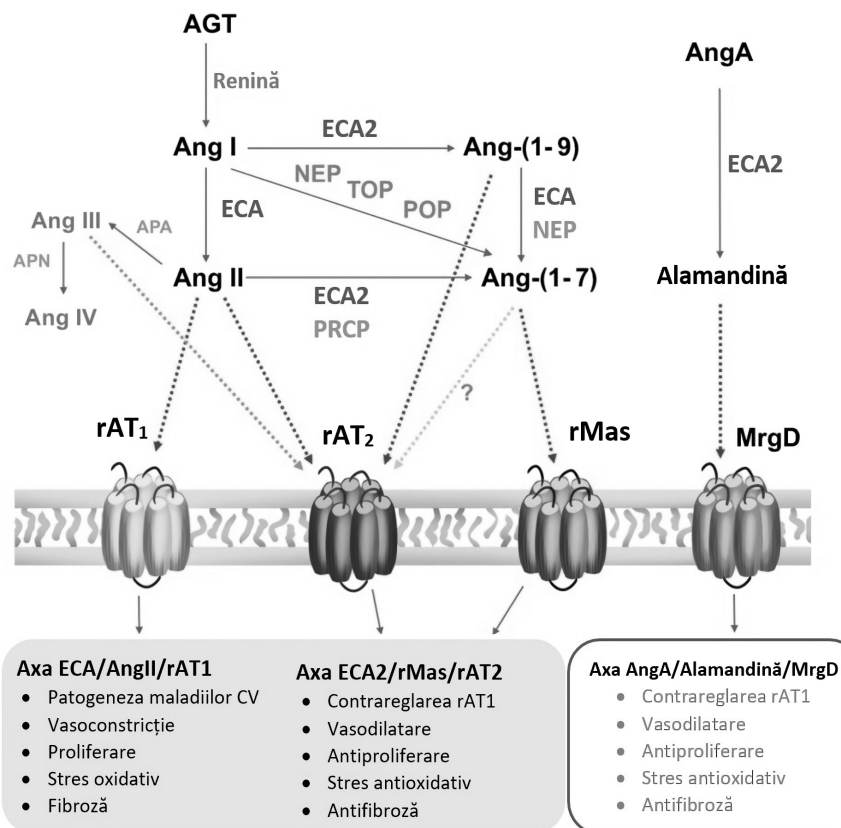
Rezultate și discuții

Actualmente, sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) reprezintă un sistem complex, cu o gamă variată de efecte la nivelul întregului organism și al organelor aparate. Renina, componentul de limitare al SRAA, este eliberată ca răspuns la stimuli cauzali de micșorarea tensiunii arteriale, presiunii de perfuzie renală, unui tonus simpatic crescut sau de scăderea aportului de clorură de sodiu la macula densa. Renina scindează angiotensinogenul hepatic în angiotensină I (Ang I), care este apoi transformată de enzima de conversie a angiotensinei (ECA) în efectorul principal – angiotensină II (Ang II). Ang II acționează asupra receptorilor angiotensinici de tip 1 (AT1R), ce provoacă retenția apei și a sodiului, vasoconstricție, proinflamație și secreție suprarenală de aldosteron, care accelerează sinergic în continuare retenția de sodiu și apă renală prin stimularea receptorilor mineralocorticoizi. Activarea receptorilor mineralocorticoizi în țesuturile extrarenale, de exemplu în inimă și vase, a provocat disfuncție endotelială și remodelarea țesutului din cauza formării speciilor reactive de oxigen (SRO). Ang II se leagă, de asemenea, de receptorul angiotensinei II de tip 2 (AT2R), declanșând efecte opuse AT1R. Astfel, acțiunea locală a Ang II depinde de efectul net combinat al AT1R și AT2R și, probabil, activitatea anormală majorată în AT1R determină dezvoltarea proceselor patologice.

Cercetările asupra SRAA au facilitat înțelegerea generală a sistemului, cu elucidarea mai multor metaboliți biologic activi (figura 1). Un substrat de

alternativă pentru generația Ang II este Ang (1-12) – precursor al Ang I și Ang II. Ulterior, Ang II suferă un șir de modificări. Clivarea Ang II de către aminopeptidaza A (APA) generează Ang (2-8) – Ang III, care stimulează AT1R cu un răspuns presor similar cu cel al Ang II, dar cu un rol proeminent în creier. Ang III se transformă în Ang (3-8) – Ang IV, ce se leagă cu AT4R și produce vasodilație cerebrală și renală. Ang I, sub acțiunea ECA2, este transformată în Ang (1-9), care induce vasodilație (mediată de AT2R), natriureză și efect antiproliferativ. Un component important al SRAA este heptapeptida Ang (1-7) – un agonist specific al receptorilor Mas (MasR) cu rol central în brațul contraregulator ECA2/Ang (1-7)/MasR. Ang (1-7) poate fi generată de diferite enzime din Ang I, Ang (1-9), dar cea mai importantă este hidroliza din Ang II prin ECA2.

Ang (1-7) exercită o acțiune vasodilatatoare dependentă de oxidul nitric (NO) prin MasR, care se opune efectelor AT1R. Rolul diferitor enzime în sinteza Ang (1-7) variază considerabil în funcție de tipul de celule și de țesut, ce prezintă o posibilă țintă terapeutică, inclusiv în tratamentul glaucomului. Studii recente au relevat interacțiunile Ang (1-7) cu alți receptori ai SRAA, inclusiv AT1R și AT2R, care sugerează că acțiunea Ang (1-7) depinde de nivelele locale de expresie a MasR, Ang (1-7), Ang II, AT1R și AT2R. S-a constatat că ECA2 transformă angiotensina A în alamandină, care se leagă cu un receptor de tip D (MrgD) și produce vasodilatare, acțiune antiproliferativă, antifibrotică și de contrareglare a AT1R [4, 15].



Notă. ECA – enzimă de conversie a angiotensinei; AGT – angiotensinogen; Ang – angiotensină; APA – aminopeptidaza A; APN – aminopeptidaza N; rAT1 – receptor al angiotensinei II tip 1; rAT2 – receptor al angiotensinei II tip 2; rMas – receptor Mas; MrgD – receptor cuplat de proteina G legată de Mas tip D; NEP – endopeptidază neutră, POP – proliloligopeptidază; PRCP – prolilcarboxipeptidaza; TOP – oligopeptidază timetică.

Figura 1. Prezentare schematică a axei renină/ECA/Ang-II/AT1R, a axei ECA2/MasR/AT2R și a axei AngA/Alamandină-MrgD [după 15]

Cercetătorii au evidențiat semnificația sistemului renină-angiotensină local în diferite țesuturi extrarenale, inclusiv în glandele suprarenale, timus și țesuturile oculare. Prezența și rolul funcțional al componentelor SRA, incluzând prorenina, renina, enzima de conversie a angiotensinei (ECA), angiotensinogenul, angiotensina II (Ang II), proreceptorul renină (RPR) și receptorul angiotensină-1 (AT1R), în ochi au fost stabilite la mai multe specii (*tabelul 1*). Aceste descoperiri prezumă că SRA local joacă un rol important în reglarea proceselor fiziologice oculare și în patogeneza afecțiunilor oculare, precum retino-

patia diabetică, glaucomul, degenerarea maculară legată de vârstă, uveita și cataracta. Totodată s-a estimat că preparatele cu influență asupra SRA pot avea efecte benefice în managementul terapeutic al unor astfel de afecțiuni oculare. Pentru a ajunge la aceste constatări, s-a discutat intens referitor la proveniența componentelor SRA – sunt sintetizați local sau difuzează din sistemul circulator? Investigațiile ulterioare au demonstrat că angiotensinogenul, Ang I și Ang II din plasmă nu au putut difuza în ochi, iar ARN messenger (ARNm) a reninei a fost depistată în ochi [2, 3, 5, 8, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19].

Tabelul 1

Distribuirea componentelor sistemului renină-angiotensină (SRA) în țesuturile oculare la diferite specii [5, 17]

Componentele SRA	Localizarea	Specia
Prorenină	Retină, lichid vitros, iris, corp ciliar, coroidă, scleră, cornee, conjunctivă	Om
Renină	Retină (celule Muller, RPE), iris, lichid vitros, coroidă Corp ciliar Scleră, cornee Umoare apoasă	Om, iepure Om, iepure, șobolani Om Iepure
Angiotensinogen	Retină (celule Muller, RPE), corp ciliar, lichid vitros, coroidă, iris Scleră, cornee, conjunctivă Umoare apoasă	Om, iepure Om Iepure
Ang I	Retină, coroidă, lichid subretinal Umoare apoasă Lichid vitros	Porcine Om Om, porcine
Ang II	Retină (celule Muller, celule endoteliale ale vaselor retiniene, celule ganglionare, celule fotoreceptoare, lichid subretinal), fluid vitros, coroidă	Om, iepure, porcine
	Corp ciliar, umoare apoasă Corneea Iris	Om, iepure Om Iepure
Ang (1–7)	Celulele retinei Muller, umoare apoasă	Om
ECA	Retină (celule Muller, celule ganglionare, celule endoteliale ale vaselor retiniene, celule fotoreceptoare), coroidă Corp ciliar Umoare apoasă Lichid vitros Lichid lacrimal Corneea, conjunctivă Iris Scleră Lichid vitros	Om, maimuță, câine, iepure, porcine Om, iepure, șobolani, porcine Om, maimuță, câine, iepure Maimuță, câine, iepure Om, iepure Om Om, iepure, porcine Om, maimuță, câine Om, maimuță, câine, iepure
ECA 2	Retină	Om, rozătoare, porcine
Chimază	Lichid vitros	Om
RPR	Retină (celule Muller, RPE, celule ganglionare), coroidă, iris, corp ciliar, corneea, conjunctivă	Om
AT1R	Retină (celule Muller, celule amacrine, RPE, vase de sânge, fotoreceptori, celule ganglionare), coroidă, corneea, corp ciliar, iris, conjunctivă	Om
AT2R	Retină (celule Muller, nuclee ale unor neuroni interni cu strat nuclear și nuclee celulare ganglionare)	Om
Receptori Mas	Retină, corp ciliar	Om, iepure, șobolani

Notă. ECA – enzima de conversie a angiotensinei, ECA2 – enzima de conversie a angiotensinei 2, Ang (1–7) – angiotensină (1-7), Ang I – angiotensină I, Ang II – angiotensină II, AT1R – receptor tip 1 al angiotensinei II, AT2R – receptor tip 2 al angiotensinei II, RPR – receptori prorenină

Studiile ulterioare au determinat că în structurile oculare sunt prezente practic toate componentele funcționale ale SRA (tabelul 2) [10].

Prezența și transcrierea activă a genelor ce codifică proteinele SRA în țesuturile oculare demonstrează existența și rolul acestui sistem local în reglarea fiziologică și implicarea în patologia oftalmică. S-a demonstrat o expresie puternică a ARNm SRA și a proteinelor în țesuturile uveale și retiniene, în raport cu stratul corneoscleral. Această constatare este importantă în bolile uvealo-retiniene, deoarece aceste țesuturi sunt mai susceptibile să producă angioten-

sină în cantități mari. Proprietățile proinflamatorii, profibrotice, mitogene și vasoconstrictoare ale angiotensinei II, care contribuie la afectarea vasculară și inflamatorie prin modificarea tonusului vascular, remodelarea structurală și disfuncția endotelială, sunt, probabil, aceleași mecanisme ce determină multe boli asociate SRA. Modularea generației de specii de oxigen reactiv (SRO) prin intermediul unui mecanism mediat de AT1R, demonstrat în modele de glaucom in vitro pentru a conferi un efect neuroprotector, denotă că acestea sunt implicate ca mecanism declanșator pentru cascadele apoptotice la nivelul ochiului și al nervului optic [19].

Tabelul 2

Componentele sistemului renină-angiotensină din conjunctiva bulbară, corneea, placa trabeculară, umoarea apoasă, iris, corpul ciliar și epitelul ciliar nepigmentat, corpul vitros, discul nervului optic și scleră [10]

Componenta SRA	Corneea	Conjunctiva bulbară	Placa trabeculară	Umoarea apoasă	Iris	Corpul ciliar/NPE	Corpul vitros	Discul nervului optic	Scleră
Prorenină	x	x		x	x	x	x		x
Renină	x	x			x	x	x		x
AGT	x	x		x	x	x	x		x
ECA1	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ECA2				x					
Ang I				x	x	x	x		
Ang II	x	x	x	x	x	x	x	x	
Ang (1-7)			x	x		x			
RPR	x	x			x	x			x
AT, subtip necunoscut					x	x			
AT1R	x	x			x	x		x	
AT2R					x	x		x	
AT4R									
rMAS	x		x			x			

Notă. ECA1 / 2 – enzima de conversie a angiotensinei 1 / 2, AGT – angiotensinogen, Ang I / II – angiotensina I / II, Ang (1-7) – angiotensina (1-7), AT1R / 2R / 4R – receptorii angiotensinei II tip 1 / 2 / 4, rMas – receptor Mas, NPE – epitelul ciliar nepigmentat, RPR – receptor (pro)renină

S-a constatat că componentele SRA circulator, deși nu sunt capabile să pătrundă în țesuturile oculare, pot influența asupra activității sistemului local. Astfel, s-a descoperit că infuzia sistemică de Ang II la șoareci scade expresia reninei în rinichi și reduce nivelul ARNm de renină în celulele epiteliale retiniene pigmentare (CERP) și în retina neuronală, iar utilizarea sistemică a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) a crescut de 20 de ori expresia reninei în CERP, ceea ce sugerează că SRA circulator poate modula SRA ocular. În țesuturile oculare, Ang II modulează fiziologia oculară fie din producția locală, fie din circulația sistemică. Ang II este produsă de enzima clasică ECA și, de asemenea, e catalizată de căi

independente, prin intermediul chimazei, exprimate în ochi. Recent s-a depistat că enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) se găsește și în ochi și poate cataliza trecerea Ang I în angiotensină (1-9) și a Ang II în angiotensină (1-7), care acționează opus Ang II. Angiotensina (1-7) acționează în principal prin intermediul receptorilor Mas cu efecte opuse AT1R și provoacă vasodilatație, inhibă proliferarea, fibroza, reglează homeostazia volumului de lichid. În ochi, Ang II activează AT1R, cu activarea fosfolipazei C, și declanșează cascade de semnalizare inositol-1,4,5-trifosfat (IP3)/Ca²⁺ și diacil glicerol/proteină kinază C (DAG/PK-C), ceea ce duce la creșterea Ca²⁺ intracelular. Cascadele de semnalizare IP3/DAG mediate

de Ang II/AT1R potențează suplimentar moleculele inflamatorii/angiogene, cum ar fi factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF), kinaza reglată semnal extracelular (ERK), proteina kinaza activată cu mitogen (MAPK), factorul kappaB nuclear (NF- κ B), molecula de aderență intracelulară-1 (ICAM-1), factorul de creștere transformant β 1 (TGF- β 1), de nicotinamidă

adenină fosfat dinucleotid oxidază (NADP (H)) și acumulare mare de produse de glicare (AGE), ceea ce duce la perturbarea semnalizării intracelulare și a creșterii celulare. Aceste constatări oferă dovezi convingătoare că SRA, în special semnalizarea Ang II/AT1R, reglează fiziologia inflamatoare și cea oculară (figura 2) [5, 6, 12, 18].

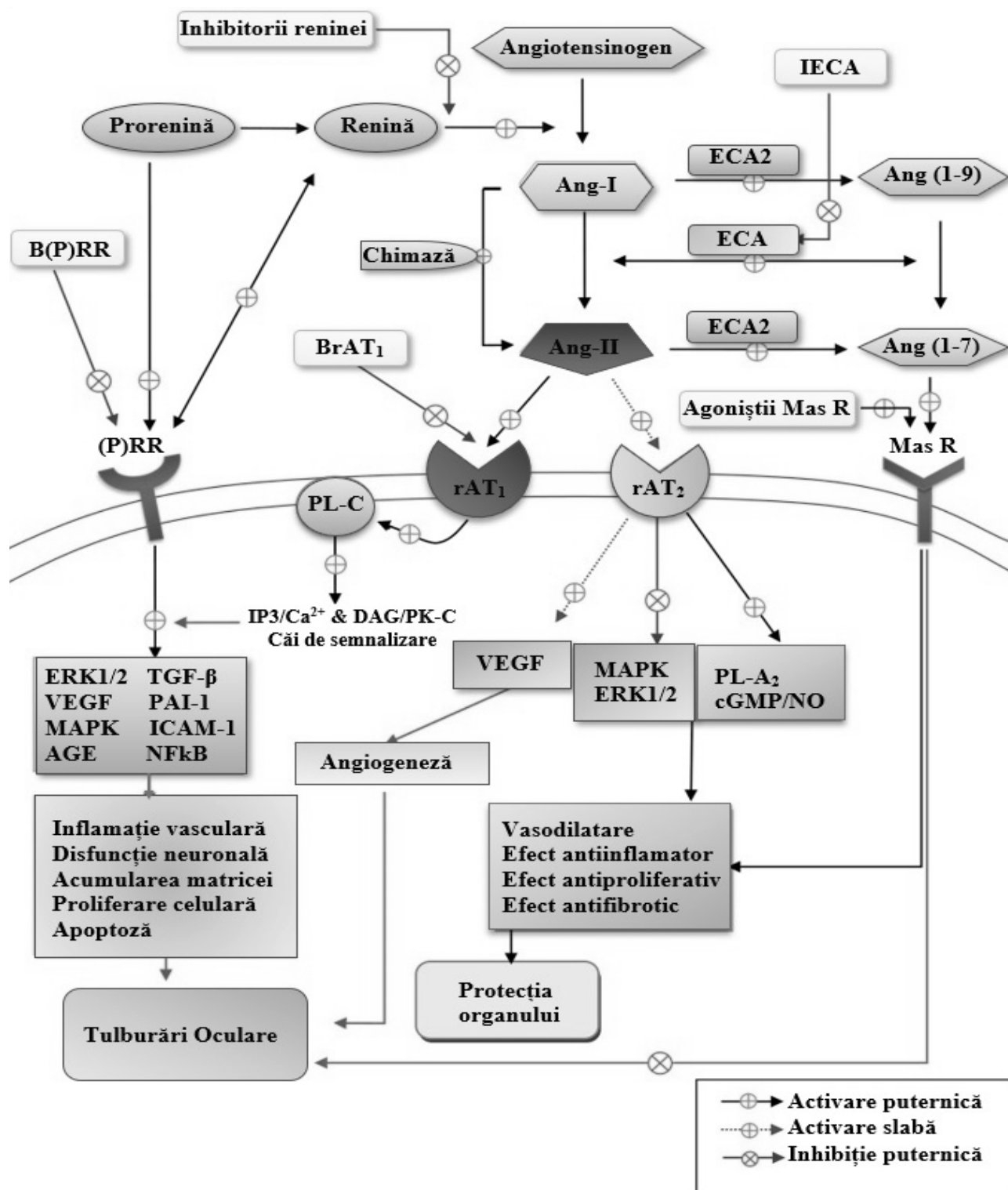


Figura 2. Reprezentarea schematică a SRA ocular și a sistemelor de semnalizare [3, 5]

În afară de AT1R, receptorul prorenină (RPR) reglează și tensiunea arterială, și funcția celulelor responsabile de proliferarea, angiogeneza, inflamația și stimularea factorului de creștere. RPR se leagă cu renină și prorenină și induce calea de transducție a semnalului independentă de Ang II. Renina și prorenina cresc formarea de Ang II prin sporirea activității reninei, precum și activează și stimulează fosforilarea RPR, ce contribuie la activarea cascadelor de semna-

lizare responsabile de inflamația vasculară, disfuncția neuronală, proliferarea celulară și apoptoză. Efectele acestor cascade de semnalizare ale SRA oculare pot fi controlate cu IECA, blocantele receptorilor 1 de angiotensină II (BRAT1) și blocantele RPR (BRPR) [5].

Descoperirea SRA în țesuturile oculare implică diferite funcții fiziologice în ochi, totodată fiind asociate cu diferite dereglări în patogeniza afecțiunilor oftalmice (tabelul 3) [3, 5].

Tabelul 3

Căile de semnalizare ale sistemului renină-angiotensină (SRA) în afecțiunile oculare [5]

Maladia	Căile de semnalizare SRA	Modulatorii SRA
Retinopatie diabetică	Semnalizarea AT1R și RPR potențează acțiunea angiogenă și inflamatoare în ochi.	IECA jugulează retinopatia diabetică prin reducerea expresiei excesive a VEGF în retină. BRAT1 jugulează retinopatia diabetică prin reducerea răspunsului inflamator și a stresului oxidativ din ochi. BRPR elimină acțiunea angiogenă a moleculelor de semnalizare ERK. IECA2 jugulează moartea celulelor ganglionului retinian.
Glaucom	Semnalizarea AT1R reglează formarea umorii apoase, secreția, fluxul uveoscleral și PIO.	IECA reduc PIO prin diminuarea formării umorii apoase și creșterea fluxului uveoscleral. BRAT1 reduc PIO prin creșterea fluxului uveoscleral. Ang (1-7) reduce PIO prin calea de semnalizare a receptorului Mas. Activarea ECA2 reduce PIO.
Degenerare maculară de vârstă	Semnalizarea receptorului Mas reduce PIO.	IECA, BRAT1 și BRPR previn progresia neovascularizării coroide prin suprimarea răspunsului inflamator al semnalizării SRA.
Uveită	Semnalizarea AT1R și RPR potențează degenerarea maculară în ochi.	BRAT1 și BRPR reglează expresia moleculelor inflamatoare. Activarea ECA2 jugulează uveita provocată de endotoxină.
Cataractă	Semnalizarea AT1R și RPR potențează inflamația oculară.	IECA împiedică evoluția cataractei prin refacerea sistemului de apărare antioxidantă, precum și dezechilibrul ionic.

Notă. ECA2 – enzimă de conversie a angiotensinei tip 2, IECA – inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, Ang (1-7) – angiotensină (1-7); AT1R – receptor de tip 1 al angiotensinei II, BRAT1 – blocantele receptorilor de tip 1 al angiotensinei II, PIO – presiune intraoculară – RPR – receptor prorenină, BRPR – blocantele receptorilor proreninei, VEGF – factor vascular de creștere endotelială

Defectele cascadei SRA, implicate în patogeniza unor maladii cardiovasculare și renale, s-au dovedit a fi responsabile de dezvoltarea glaucomului – afecțiune neurodegenerativă ce determină pierderea axonilor nervului optic și moartea celulelor ganglionului retinian prin mecanisme neapoptotice sau apoptotice. Vârsta și istoricul familial influențează creșterea presiunii intraoculare – unul dintre factorii de risc major pentru glaucom. Medicamentele antihipertensive care acționează asupra SRA s-au dovedit cu proprietate de a scădea și PIO, ceea ce sugerează că aceste preparate ar putea fi potențiale medicamente antiglaucomatoase. IECA pot scădea nivelul Ang II în umoarea apoasă, iar prin reducerea fluxului sangvin în corpul ciliar ar putea să scadă producția umorii apoase. Prin blocarea ECA se previne scindarea bradikininei, capabile să inducă sinteza prostaglandinelor endogene, care ar putea crește fluxul uveoscleral, scăzând astfel PIO.

Se consideră că biosinteza anumitor metaloproteineaze matrice este asociată cu fluxul uveoscleral crescut, ceea ce duce la relaxarea mușchiului ciliar, la reducerea și compactarea componentelor matricei extracelulare în mușchiul ciliar, scleră, iris și în interiorul țesuturilor din calea de scurgere uveosclerală, care ar putea scădea PIO, facilitând ieșirea umorii apoase. IECA, prin prevenirea scindării bradikininei, sporește formarea de oxid nitric endotelial și provoacă vasodilatație. Bradikina stimulează sinteza prostaglandinelor și a oxidului nitric ce antagonizează efectele vasoconstrictoare ale endotelinei-1 și inhibă producția totală de endotelină-1 de către celulele endoteliale. Endotelina-1 este o peptidă vasoconstrictoare ce promovează contracția arterelor oftalmice și ciliare. S-a constatat că activitatea SRA în celulele epiteliale ciliare umane nepigmentate participă la formarea umorii apoase și multe dintre componentele centrale ale SRA au fost identificate în structuri oculare responsabile de formarea acestora.

Ang II poate activa sistemul de semnalizare Ca^{2+} , care crește activitatea canalului ionic de potasiu. Împreună cu pierderea de volum a celulelor, aceste efecte sugerează că Ang II acționează ca un secretagog în celulele ciliare nepigmentate. Ang II activează schimbul de Na^+/H^+ , ceea ce duce la o creștere a concentrației de sodiu citoplasmatic, care în epiteliul tubular ciliar și cel renal sunt factori patogeni comuni. Acest fenomen ar putea explica coexistența glaucomului și a hipertensiunii arteriale (HTA) sistemice. Au fost sugerate și alte explicații pentru relația dintre HTA și dezvoltarea glaucomului. S-a arătat că hipertensiunea determină deteriorarea autoreglării circulației ciliare posterioare și inducerea leziunilor microvasculare, cu agravarea fluxului sangvin către nervul optic. S-a sugerat că SRA, de rând cu dereglarea formării umorii apoase, poate influența și scurgerea acesteia. Ang II este capabil să favorizeze proliferarea celulară în celulele trabeculare, să crească sinteza de collagen in vitro și să reducă fluxul uveoscleral [9].

Studiul sistemelor renină-angiotensină și calikrein-kinină în plasmă, lichidul lacrimal și camera anterioară la pacienții cu glaucom primar cu unghi deschis a demonstrat creșterea nivelului activității ECA și a calikreinei, iar raportul dintre activitatea precalikreinei/calikreinei în lichidul lacrimal și cel intraocular scade în funcție de stadiul glaucomului. În acest context, pentru diagnosticul glaucomului primar cu unghi deschis și a stadiului acestuia sunt propuse teste de studiere a activității ECA, precalikreinei, calikreinei, a raportului dintre activitatea precalikreinei/calikreinei în lichidul lacrimal și cel intraocular. Combinația metodelor cunoscute pentru reducerea presiunii intraoculare cu un tratament neuroprotector, care determină modificări ale sistemelor renină-angiotensină și calikrein-kinină din sânge și țesuturi (IECA, BRAT1 etc.), poate fi recomandată pentru tratamentul complex al glaucomului cu unghi deschis [20].

Așadar, au fost demonstrate prezența componentelor SRA în țesuturile oculare și rolul lor în reglarea dinamicii umorii apoase. Concomitent s-a estimat că tulburările homeostaziei matricei extracelulare (MEC) în placa trabeculară determină o rezistență în eliminarea umorii apoase, cu creșterea presiunii intraoculare în glaucom. Prin influențarea SRA s-ar obține o remodelare a MEC în placa trabeculară cu micșorarea PIO. Mecanismele remodelării MEC implică interacțiuni ale SRA cu factorul de creștere transformant- β , proteinele morfogene osoase, factorul de creștere a țesutului conjunctiv și metaloproteinele matricei din țesutul ocular. Restaurarea homeostaziei MEC în placa trabeculară

prin inhibarea SRA se consideră o abordare rațională în tratamentul glaucomului [1].

Componentele SRA, Ang (1-7) și receptorii Mas sunt localizate în țesutul ocular la om și pot avea nivele de exprimare mai mari decât receptorul AT1. O importantă constatare cu privire la rolul SRA în glaucom a fost făcută la tratamentul cu Ang (1-7) intravitreal la iepuri cu glaucom, la care a scăzut PIO, iar receptorul Mas mediază această acțiune. S-a constatat, de asemenea, că activatorul ECA2, la administrarea sistemică și topică, a fost eficient în scăderea PIO și în diminuarea apoptozei celulelor retiniene. S-a sugerat că alte căi de inhibare a SRA, precum IECA și BRAT1, pot fi eficiente în micșorarea PIO, realizată prin antagonizarea Ang II, în suprimarea producerii de citokine și a stresului oxidativ [14].

Concluzii

Sistemul renină-angiotensină este prezent în structurile oculare, implicându-se în dezvoltarea și evoluția glaucomului. Elucidarea rolului diferitor componente ale acestui sistem deschide noi viziuni asupra patogenezei glaucomului și oferă posibilitatea de utilizare eficientă și rațională a preparatelor cu influență asupra verigilor sistemului renină-angiotensină.

Bibliografie

1. Agarwal R., Krasilnikova A., Mohamed S.N.L., et al. Topical Losartan Reduces IOP by Altering TM Morphology in Rats with Steroid-induced Ocular Hypertension. In: *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2018, vol. 62(2), pp. 238-248.
2. Agarwal P., Agarwal R. Trabecular meshwork ECM remodeling in glaucoma: could RAS be a target? In: *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2018, nr. 7, pp. 629-638.
3. Al-Khfajy W.S., Jwaid A.H., Al-Mashhadani Z. Retinal Renin-Angiotensin System Modulators: A Recent Implication for Therapy in Glaucomatous Patients. In: *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences.* 2018, vol. 6(4), pp. 11-18.
4. Almeida L.F., Tofteng S.S., Madsen K., Jensen B.L. Role of the renin-angiotensin system in kidney development and programming of adult blood pressure. In: *Clin. Sci. (London).* 2020, vol. 134(6), pp. 641-656.
5. Choudhary R., Kapoor M.S., Singh A., Bodakhe S.H. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. In: *J. Curr. Ophthalmol.* 2017, vol. 29(1), pp. 7-16.
6. Foureaux G., et al. Antiglaucomatous Effects of the Activation of Intrinsic Angiotensin-Converting Enzyme 2. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Supplements.* 2013, nr. 54, pp. 4296-4306.
7. Harada C., Kimura A., Guo X., et al. Recent advances in genetically modified animal models of glaucoma and their roles in drug repositioning. In: *Br. J. Ophthalmol.* 2019, nr. 103, pp. 161-166.

8. Hirooka K., Shiraga F. Potential role for angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of glaucoma. In: *Clin. Ophthalmol.* 2007, vol. 1(3), pp. 217–223.
9. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Ocular renin-angiotensin system with special reference in the anterior part of the eye. In: *World J. Ophthalmol.* 2015, vol. 5(3), pp. 110–124.
10. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many Faces of Renin-angiotensin System – Focus on Eye. In: *Open Ophthalmol. J.* 2017, nr. 11, pp. 122–142.
11. Kanda A., Ishida S. The vitreous renin-angiotensin system is mediated by soluble (pro) renin receptor in diabetic retinopathy: A new implication of the receptor-associated prorenin system. In: *Taiwan J. Ophthalmol.* 2013, nr. 3, pp. 51–53.
12. Kurihara T., Ozawa Y., Ishida S., et al. Renin-angiotensin system hyperactivation can induce inflammation and retinal neural dysfunction. In: *Int. J. Inflamm.* 2012, nr. 2012: 581695.
13. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. In: *Physiol. Rev.* 2006, vol. 86(3), pp. 747–803.
14. Passos-Silva D.G., Enrique Brandan E., Santos R.A.S. Angiotensin's as therapeutic targets beyond heart disease. In: *Trends in Pharmacological Sciences.* 2015, vol. 36(5), pp. 310–320.
15. Povlsen A.L., Grimm D., Wehland M., et al. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. In: *J. Clin. Med.* 2020, vol. 9(1).
16. Singh R.B., Ichhpujani P., Thakur S., Jindal S. Promising therapeutic drug delivery systems for glaucoma: a comprehensive review. In: *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2020, nr. 12: 2515841420905740.
17. Vaajanen A., Heikki Vapaatalo H. Local Ocular Renin-Angiotensin System – A Target for Glaucoma Therapy? In: *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2011, nr. 109, pp. 217–224.
18. Verma A., Shan Z., Lei B., et al. ACE2 and Ang (1-7) Confer Protection Against Development of Diabetic Retinopathy. In: *Molecular Therapy.* 2012, vol. 20(1), pp. 28–36.
19. White A.J., Cheruvu S.C., Sarris M., et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. In: *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015, vol. 16(1), pp. 59–66.
20. Боровик Джина. Аспекты патогенеза и лечения первичной глаукомы: автореф. дисс. докт. мед. наук. 2008. 38 с.
21. Павленко Т.А. Ангиотензин-превращающий фермент в тканевых структурах и жидких средах глаза в норме и патологии, пути регуляции: автореф. дисс. канд. мед. наук. 2009. 24 с.

Andrei Bacinschi, doctorand,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
e-mail: bacinschi.andrei@yahoo.com